



**University of
Zurich**^{UZH}

**Zurich Open Repository and
Archive**

University of Zurich
University Library
Strickhofstrasse 39
CH-8057 Zurich
www.zora.uzh.ch

Year: 2017

Intrauterine Wachstumsretardierung als lebenslanges Risiko für das Kind

Burkhardt, Tilo

DOI: <https://doi.org/10.1024/1661-8157/a002610>

Posted at the Zurich Open Repository and Archive, University of Zurich

ZORA URL: <https://doi.org/10.5167/uzh-140833>

Journal Article

Accepted Version

Originally published at:

Burkhardt, Tilo (2017). Intrauterine Wachstumsretardierung als lebenslanges Risiko für das Kind. Praxis, 106(5):245-248.

DOI: <https://doi.org/10.1024/1661-8157/a002610>

Intrauterine Wachstumsretardierung als lebenslanges Risiko für das Kind

Intrauterine growth restriction – long-life consequences

Tilo Burkhardt

Klinik für Geburtshilfe

Universitätsspital Zürich

Frauenklinikstrasse 10

8091 Zürich

Tilo.burkhardt@usz.ch

Zusammenfassung

Epidemiologische sowie tierexperimentelle Studien erbrachten den Nachweis, dass ein zu niedriges Geburtsgewicht ein Risikofaktor für kardiovaskuläre Erkrankungen im Erwachsenenalter darstellt. Die Diagnose einer intrauterinen Wachstumsretardierung (IUGR) erfolgt vorgeburtlich mittels Ultraschall. Bei einem Neugeborenen ist die Differenzierung zwischen einer Wachstumsretardierung und einem konstitutionell kleinem Kind schwierig. Hierfür, wie auch für die pathophysiologische Verbindung zwischen einer IUGR und einer späteren kardiovaskulären Erkrankung, ist die Erforschung der physiologischen, endokrinen und morphologischen Anpassungen des Feten an eine Mangelversorgung essentiell.

Epidemiological evidence in humans as well as studies in animal models of intrauterine growth restriction (IUGR) indicate an association between IUGR and risk of cardiovascular diseases in adulthood. Prenatal ultrasound is the reference clinical method to detect a IUGR fetus. Differentiating IUGR neonates from those merely small for gestational age (SGA) is difficult postpartum. IUGR fetuses display signs of chronic malnutrition and hypoxia that alter fetal cardiovascular dynamics and endocrine status. The knowledge about this cardiovascular and endocrine alterations is mandatory to discriminate IUGR from SGA neonates and the pathophysiological link between IUGR and diseases in adulthood.

Key messages

Auf eine plazentare Mangelversorgung reagiert der Fetus mit hämodynamischen, endokrinen und morphologischen Veränderungen, welche z. T. postpartal nachgewiesen sowie lebenslang persistieren können.

Untergewicht bei Geburt führt zu einer veränderten Reaktion auf Stressreize.

Copeptin im Nabelschnurblut ist ein Marker für intrauterinen Stress des Feten.

Lernfragen

Neugeborene mit einer intrauterinen Wachstumsretardierung haben im Vergleich zu Neugeborenen ohne intrauterine Mangelversorgung

- A Zeichen einer Azidose im Nabelschnurblut
- B immer ein Geburtsgewicht unter der 3. Perzentile
- C erhöhte Copeptinspiegel im Nabelschnurblut
- D eine verringerte Stressreaktion in den ersten Tagen nach Geburt

(Mehrfachauswahl, mehrere Antworten richtig), richtig D, C

Welche Veränderungen mit einem erhöhten Risiko für eine kardiovaskuläre Erkrankung im Erwachsenenalter werden bei wachstumsretardierten Neugeborenen beobachtet?

- A geringerer Elastingehalt in Gefässwänden der grossen Arterien
- B verbreiterte Intima media der Aorta
- C intrauterine Aktivierung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems
- D Modifikation der HPA-Achse mit erhöhter Cortisolausschüttung nach einem Stressreiz

(Mehrfachauswahl, mehrere Antworten richtig), alle richtig

Schlüsselwörter

Wachstumsretardierung, fetal programming, Hypertonie, kardiovaskuläre Erkrankung, Stress

intrauterine growth retardation, fetal programming, hypertension, cardiovascular risk

Die fetale Biometrie ist Bestandteil einer jeden Ultraschalluntersuchung in der Schwangerschaft. Der erste Neugeborenenstatus nach der Geburt [beinhaltet](#) die Bestimmung des Geburtsgewichtes, der Körperlänge sowie des Kopfumfanges des Neugeborenen. Ursachen für ein gestörtes Wachstum des Kindes können genetische Erkrankungen, eine Plazentainsuffizienz (IUGR) oder kongenitale Infektionen sein. Von einer intrauterinen Wachstumsretardierung spricht man, wenn der Fetus sein genetisch determiniertes Wachstum nicht umsetzen kann. Ein häufiger Grund hierfür ist eine Plazentainsuffizienz. Eine neuere norwegische Zwillingsfamilienuntersuchung schätzt den Beitrag der fetalen genetischen Faktoren zum Geburtsgewicht mit 31% und die der maternalen genetischen Faktoren mit 22% [1]. Um das fetale Wachstum beurteilen zu können, benötigt es mindestens zwei Ultraschallbiometrien im Abstand von mindestens zehn Tagen. Die Diagnose Wachstumsretardierung wird pränatal gestellt, wenn der Fetus ein nachlassendes Wachstum und eine auffällige Perfusion im fetoplazentarem Kreislauf aufweist. Das Unterschreiten einer Gewichtsgrenze (z. B. der 5. Perzentile) durch das Ultraschallschätzwert muss dabei nicht vorliegen. Somit werden mit einer alleinigen Anwendung einer Gewichtsgrenze bei Geburt zur Definitionen einer Wachstumsstörung, nicht alle Kinder mit einer solchen erkannt. Von einer Wachstumsretardierung zu abzugrenzen ist ein Kind, welches konstitutionell zu klein für das Gestationsalter ist (small-for-gestational-age oder SGA). Diese Kinder unterschreiten einen jeweiligen Grenzwert für ein normales Geburtsgewicht, ohne das eine Pathologie vorliegt (Abbildung 1). In der Schweiz wird als Grenzwert in der Regel die 3. Perzentile einer Geburtsgewichtreferenzkurve oder pränatal die 5. Perzentile des Ultraschallschätzwertes verwendet.

Epidemiologische Beobachtungen

Dass ein Zusammenhang zwischen fetalen sowie neonatalen Expositionen und lebenslangen Erkrankungsrisiken besteht, wird seit den 1970er Jahren vermutet. Günter Dörner, ein Endokrinologe der Charité in Berlin, formulierte dies als „perinatale Programmierung“. Eine zunehmende Verbreitung in der wissenschaftlichen Literatur erfuhr dieses Thema nach 1989, nachdem die Arbeitsgruppe um David Barker aus Southampton eine epidemiologische Studie mit 5654 Männern der Jahrgänge 1911-30 publizierte. Das höchste Risiko für das Versterben an einer koronaren Herzkrankheit bestand [in dieser untersuchten Kohorte](#) bei einem Geburtsgewicht unter

2,5 kg [2]. Eine weitere Publikation, zwei Jahre später, wies einen Zusammenhang zwischen dem Erkrankungsrisiko für einen Diabetes mellitus und einem niedrigem Geburtsgewicht nach [3]. Eine Kohortenstudie ~~von~~mit 70000 Frauen in den USA ergab ein relatives Risiko von 1.61 (1.13-2.28, 95 %-Konfidenzintervall) für eine koronare Herzkrankheit, ~~bei~~ mit einem Geburtsgewicht unter 2.5 kg. Das Risiko bestand auch, nachdem verschiedene Konfoundervariablen (z. B. Bodymassindex, Rauchen, sozioökonomischer Hintergrund) berücksichtigt wurden [4]. Huxley et al. analysierten in einem Review die Daten von über 440000 Personen und bestätigten eine indirekte Korrelation zwischen Geburtsgewicht und einem erhöhten systolischen Blutdruck, einem Risikofaktor für eine koronare Herzkrankheit [5]. Ein Kritikpunkt an diesen Studien ist die Tatsache, dass die Individuen aufgrund des Geburtsgewichts und somit mit der Definition small-for-gestational-age eingeschlossen wurden. Eine Kohorte, welche sicher ungünstigen Bedingungen für eine pränatale Entwicklung ausgesetzt war, sind die Kinder, welche während der Hungersnot in den Niederlanden im Winter 1944/45 geboren wurden. Die Prävalenz ~~von~~einer koronarer Herzkrankheit im späteren Leben war bei diesen Kindern signifikant höher als bei nichtexponierten Kindern in anderen Regionen der Niederlande [6]. Eine weitere Kohorte, welche sehr ungünstigen Bedingungen ausgesetzt war, sind die während der Belagerung von Leningrad im 2. Weltkrieg geborenen Kinder. Bei diesen liess sich kein erhöhtes Risiko für Herzkreislauferkrankungen nachweisen [7]. Erklärt wird dieser Unterschied mit den Bedingungen vor und nach der extremen Hungerperiode. Im Vergleich zur niederländischen Bevölkerung war die Leningrader Bevölkerung auch vor und nach der Belagerung einer schlechten Versorgung ausgesetzt. Kinder, welche intrauterin der niederländischen Hungerperiode ausgesetzt waren, wurden für ein ressourcenarme Umgebung geprägt. Postpartal, nach dem Ende der Hungerperiode, wurden diese jedoch mit einer ressourcenreichen Umgebung konfrontiert.

Pathophysiologische Mechanismen

Epidemiologische Studien können nur Assoziationen aufzeigen. Um kausale Zusammenhänge zur erforschen, benötigtes es Wissen über die Adaptation des Feten an eine Mangelversorgung. Eine Plazentainsuffizienz führt zu einer chronischen nutritiven Mangelversorgung und Hypoxie beim Feten. Dies induziert einen Stressreiz mitsowie verschiedenen metabolischenn, hämodynamische und endokrinenn

Veränderungen [beim Feten](#). Die Adaptationsmechanismen dienen zur Sicherung des Überlebens sowie der weiteren Entwicklung unter den Bedingungen einer Mangelversorgung. Andererseits kann es dadurch zu dauerhaften Modifikationen von sich in Entwicklung befindlichen Regelkreise kommen.

Als gesichert gilt eine Aktivierung der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse im Rahmen einer Wachstumsretardierung. Im Serum von wachstumsretardierten Pavianfeten liessen sich erhöhte Spiegel von ACTH und Cortisol nachweisen [8]. Vasopressin wird ebenfalls die Möglichkeit zur ACTH-Freisetzung zugesprochen und somit wird Vasopressin ebenfalls als wichtiger Regulator der HPA-Achse angesehen [9,10]. Insbesondere unter chronischem Stress scheint die Bedeutung des Vasopressins bei der HPA-Achsenregulierung zu zunehmen [11,12].

Wir konnten im Nabelschnurblut von wachstumsretardierten Kindern ohne Asphyxiezeichen höhere Copeptinspiegel nachweisen im Vergleich zu normalgewichtigen Kindern [13]. Copeptin repräsentiert den Vasopressinspiegel und gilt als ein sensibler Stressmarker. Untergewichtige Neugeborene reagieren interessanterweise auf einen Stressreiz (z. B. Fersenstich für den Guthrietest am 3. Lebenstag) mit einer reduzierten Stressantwort [14]. Wir interpretieren dies im Rahmen einer vorzeitigen Reifung der HPA-Achse, denn eine hyposensible Phase für Stressreize besteht bei Kindern im ersten Lebensjahr. Bei Kindern im Alter von 7-9 Jahren, welche zu leicht bei Geburt waren, besteht eine verstärkte Stressreaktion in Form einer vermehrten Cortisolausschüttung [15]. Ein ähnlicher Effekt ist bei jungen Männern, welche zu leicht bei Geburt waren, zu beobachten [16]. Als Stressreiz diente jeweils der Trier social stress test.

Neben der Stressreaktion kommt es ebenfalls zu einer Hypertonie beim mangelversorgtem Fetus, u.a. durch eine Aktivierung des RAAS (Renin-Angioten-[sin-Aldosteron](#))-Systems und einer bevorzugten Perfusion von Gehirn, Herz, Nebenniere und Leber, sogenannter brain sparing effect. Diese hämodynamischen wie auch weitere endokrine [Anpassungen—Mechanismen](#) führen unter anderem auch zu Veränderungen in der extrazellulären Matrix der Blutgefässe. Die Collagen- und Elastinsynthese sowie die Vernetzung der Elastinfasern steigen in den Gefässwänden im letzten Schwangerschaftsdrittel und peripartal deutlich an [17,18]. Nach Geburt und Etablierung des neonatalen Blutkreislaufes kommt es zum Abfall der Synthese von

extrazellulären Matrixmolekülen. Elastin hat eine Halbwertszeit von über 40 Jahren [19]. Somit ist anzunehmen, dass peripartale Störungen Konsequenzen bis ins Erwachsenenalter haben. Wir konnten bei wachstumsretardierten Kindern in der Arteria umbilicalis, welche die grossen Arterien repräsentiert, einen geringeren Elastingehalt ~~in der Arteria umbilicalis, welche die grossen Arterien repräsentiert,~~ sowie eine erhöhte Steifigkeit der Gefässwand nachweisen [20]. Eine Wachstumsretardierung führt weiterhin zu einer verbreiterten Intima media der Aorta als weitere vaskuläre Veränderung mit potentieller Risikoerhöhung für eine kardiovaskuläre Erkrankung [21].

Zusätzlich zu den aufgeführten Resultaten und Beobachtungen werden weitere pathophysiologische Mechanismen zwischen perinatalen Ereignissen und dem Erkrankungsrisiko im Erwachsenenalter vermutet [22]. Es bestehen ~~ausserdem-zudem~~ HinweiseAnzeichen, dass mittels epigenetischen Mechanismen die Anpassungen an eine Mangelversorgung an folgende Generationen weitergegeben werden können.

Referenzen

1. Lunde A, Melve KK, Gjessing HK, Skjaerven R, Irgens LM. Genetic and environmental influences on birth weight, birth length, head circumference, and gestational age by use of population-based parent-offspring data. *Am J Epidemiol.* 2007 Apr 1;165(7):734–41.
2. Barker DJ., Osmond C, Winter P., Margetts B, Simmonds S. WEIGHT IN INFANCY AND DEATH FROM ISCHAEMIC HEART DISEASE. *Lancet.* 1989 Sep;334(8663):577–80.
3. Hales CN, Barker DJ, Clark PM, Cox LJ, Fall C, Osmond C, et al. Fetal and infant growth and impaired glucose tolerance at age 64. *BMJ.* 1991 Oct 26;303(6809):1019–22.
4. Rich-Edwards JW, Stampfer MJ, Manson JE, Rosner B, Hankinson SE, Colditz GA, et al. Birth weight and risk of cardiovascular disease in a cohort of women followed up since 1976. *BMJ.* 1997 Aug 16;315(7105):396–400.
5. Huxley RR, Shiell AW, Law CM. The role of size at birth and postnatal catch-up growth in determining systolic blood pressure: a systematic review of the literature. *J Hypertens.* 2000 Jul;18(7):815–31.
6. Roseboom TJ, van der Meulen JH, Osmond C, Barker DJ, Ravelli AC, Schroeder-Tanka JM, et al. Coronary heart disease after prenatal exposure to the Dutch famine, 1944-45. *Heart.* 2000 Dec;84(6):595–8.
7. Stanner SA, Bulmer K, Andrès C, Lantseva OE, Borodina V, Poteen V V, et al. Does malnutrition in utero determine diabetes and coronary heart disease in adulthood? Results from the Leningrad siege study, a cross sectional study. *BMJ.* 1997 Nov 22;315(7119):1342–8.
8. Li C, Ramahi E, Nijland MJ, Choi J, Myers DA, Nathanielsz PW, et al. Up-regulation of the fetal baboon hypothalamo-pituitary-adrenal axis in intrauterine growth restriction: coincidence with hypothalamic glucocorticoid receptor insensitivity and leptin receptor down-regulation. *Endocrinology.* Endocrine Society Chevy Chase, MD; 2013 Jul 26;154(7):2365–73.
9. Aguilera G. HPA axis responsiveness to stress: implications for healthy aging. *Exp Gerontol.* Jan;46(2-3):90–5.

10. Volpi S, Rabadan-Diehl C, Aguilera G. Vasopressinergic regulation of the hypothalamic pituitary adrenal axis and stress adaptation. *Stress*. 2004 Jun;7(2):75–83.
11. Tanoue A, Ito S, Honda K, Oshikawa S, Kitagawa Y, Koshimizu T-A, et al. The vasopressin V1b receptor critically regulates hypothalamic-pituitary-adrenal axis activity under both stress and resting conditions. *J Clin Invest*. 2004 Jan;113(2):302–9.
12. Lolait SJ, Stewart LQ, Jessop DS, Young WS, O'Carroll A-M. The hypothalamic-pituitary-adrenal axis response to stress in mice lacking functional vasopressin V1b receptors. *Endocrinology*. 2007 Feb;148(2):849–56.
13. Burkhardt T, Schwabe S, Morgenthaler NG, Natalucci G, Zimmermann R, Wellmann S. Copeptin: A marker for stress reaction in fetuses with intrauterine growth restriction. *Am J Obstet Gynecol*. 2012 Dec;207(6):497.e1–497.e5.
14. Schäffer L, Müller-Vizentini D, Burkhardt T, Rauh M, Ehlert U, Beinder E. Blunted stress response in small for gestational age neonates. *Pediatr Res*. 2009 Oct;65(2):231–5.
15. Molaei M, Jones HE, Weiselberg T, McManama M, Bassell J, Westhoff CL. Effectiveness and safety of digoxin to induce fetal demise prior to second-trimester abortion. *Contraception*. 2008 Mar;77(3):223–5.
16. Wüst S, Entringer S, Federenko IS, Schlotz W, Hellhammer DH. Birth weight is associated with salivary cortisol responses to psychosocial stress in adult life. *Psychoneuroendocrinology*. 2005;30(6):591–8.
17. Bendeck MP, Keeley FW, Langille BL. Perinatal accumulation of arterial wall constituents: relation to hemodynamic changes at birth. *Am J Physiol*. 1994 Dec;267(6 Pt 2):H2268–79.
18. Bendeck MP, Langille BL. Rapid accumulation of elastin and collagen in the aortas of sheep in the immediate perinatal period. *Circ Res*. 1991 Oct;69(4):1165–9.
19. Shapiro SD, Endicott SK, Province MA, Pierce JA, Campbell EJ. Marked longevity of human lung parenchymal elastic fibers deduced from prevalence of D-aspartate and nuclear weapons-related radiocarbon. *J Clin Invest*. 1991

May;87(5):1828–34.

20. Burkhardt T, Matter CM, Lohmann C, Cai H, Lüscher TF, Zisch AH, et al. Decreased Umbilical Artery Compliance and IGF-I Plasma Levels in Infants with Intrauterine Growth Restriction - Implications for Fetal Programming of Hypertension. *Placenta*. 2009 Feb;30(2):136–41.
21. Skilton MR, Evans N, Griffiths KA, Harmer JA, Celermajer DS. Aortic wall thickness in newborns with intrauterine growth restriction. *Lancet*. 2005 Jan;365(9469):1484–6.
22. Alexander BT, Dasinger JH, Intapad S. Fetal programming and cardiovascular pathology. *Compr Physiol*. 2015;5(2):997–1025.